

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-106016

(43)Date of publication of application : 16.05.1987

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/35

// C07D311/34

---

(21)Application number : 60-245508

(71)Applicant : YAMANOUCHI  
PHARMACEUT CO LTD  
OGAWARA HIROSHI

(22)Date of filing : 01.11.1985

(72)Inventor : WATANABE SHUNICHI  
KOBORI MASATO  
ITO TOKUKI  
OGAWARA HIROSHI

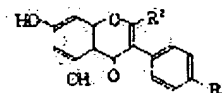
---

### (54) IMMUNO-SUPPRESSOR

#### (57)Abstract:

PURPOSE: To provide an immuno-suppressor containing a specific isoflavone compound as an active component, having low toxicity and excellent immuno- suppressing activity and useful for the remedy and the prevention of relapse of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc.

CONSTITUTION: The isoflavone compound of formula (R1 is OH or methoxy; R2 is H, carboxyl or ethoxycarbonyl) is used as an immuno-suppressing agent. Concrete examples of the compound are 5,7,4'-trihydroxyisoflavone, 5,7-dihydroxy-4'-methoxyisoflavone-2-carboxylic acid, etc. The compound of formula has excellent immuno-suppressing activity and is useful for the remedy and prevention of relapse of human autoimmune diseases such as chronic active hepatitis, osteoporosis, etc. It is administered orally or parenterally at a dose of usually 200W1,000mg/day.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-106016

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/35  
// C 07 D 311/34

識別記号  
A B B

庁内整理番号

6640-4C

④公開 昭和62年(1987)5月16日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑬発明の名称 免疫抑制剤

⑰特 願 昭60-245508

⑱出 願 昭60(1985)11月1日

⑲発明者	渡 辺	俊 一	大宮市大字蓮沼869-3
⑲発明者	小 堀	正 人	東京都板橋区蓮根3-16-1
⑲発明者	伊 藤	徳 樹	岩槻市大字黒谷1017-12
⑲発明者	小 河	原 宏	東京都文京区湯島2-33-9
⑰出願人	山之内製薬株式会社		東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1
⑰出願人	小 河	原 宏	東京都文京区湯島2-33-9
⑲代理人	弁理士 藤野 清也		外1名

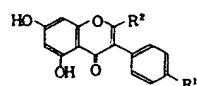
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

免疫抑制剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 一般式



(式中、R¹は 水酸基または メトキシ基を

R²は 水素原子、カルボキシ基

または エトキシカルボニル基

を意味する。)

で示されるイソフラボン化合物を有効成分とする免疫抑制剤

2. 5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボンを有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の免疫抑制剤

3. 5, 7-ジヒドロキシ-4'-メトキシイソフ

ラボン-2-カルボン酸を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の免疫抑制剤

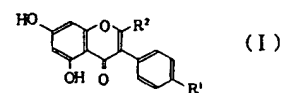
4. 5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン-2-カルボン酸を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の免疫抑制剤

5. 5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン-2-カルボン酸のエチルエステルを有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の免疫抑制剤

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、一般式



(式中、R¹は 水酸基 または メトキシ基を

R²は 水素原子、カルボキシ基

または エトキシカルボニル基

を意味する。)

で示されるイソフラボン化合物を有効成分とする免疫抑制剤に関する。

(従来の技術)

上記一般式(I)で示される化合物は、 $R^1$ が水酸基であるもの全部および $R^1$ がメトキシ基で $R^2$ がカルボキシ基であるものは、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.) 3447頁, 1951年および同1852~1859頁, 1953年に記載されている化合物である。前者の文献によれば、上記化合物(I)において、 $R^1$ が水酸基で $R^2$ が水素原子である化合物はゲニステインと呼ばれており、弱いエストロゲン作用を有することが報告されている。また、後者の文献は、イソフラボン化合物の新しい合成方法を報告しているもので、イソフラボン化合物の薬理作用、殊に免疫抑制作用については全くふれていない。

(発明の作用および効果)

本発明者等は、上記一般式(I)で示される化合物に、新たに免疫抑制作用を見出し、本発明を完成したものである。

以下、化合物(I)の免疫抑制作用、毒性等

血球数(イ)(抗体産生細胞数)を数えることにより行う。

対照として、被検化合物非投与マウスについて、同様に血球数(ロ)を数えた。

結果：

化合物(I)の抑制率

被検化合物	1回投与量(mg/kg)	抗体産生抑制率(%)
化合物A	5	64.8
	25	41.5
化合物B	5	—
	25	64.3
化合物C	5	67.3
	25	—
化合物D	5	45.3
	25	69.4

注：

$$(i) \text{ 抑制率} = \frac{(ロ) - (イ)}{(ロ)} \times 100$$

(ii) 化合物A：5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン(一般式中、 $R^1$ が水酸基で $R^2$ が水素原子の化合物)

について説明する。

#### ① 免疫抑制作用

測定方法：

5週令のddY雄マウスの腹腔内に $4 \times 10^8$ 個の羊赤血球(日本生物材料センター調製)を注射して該マウスを免疫し、その免疫の前後2日間に亘り、1日1回計4回被検化合物(I)の0.5%メチルセルロース(信越化学調製)懸濁液を投与した。免疫5日後にマウスを殺して脾臓をとり出し、脾臓中の抗体産生細胞数を検出した。検出は、カニンガム(Cunningham)の方法[カニンガム エー・ジェー、ネチャー 207巻, 1106頁, 1965年, (Cunningham A. J., Nature, 207, 1106, (1965))]に従って、被検脾臓細胞をイーグルMEM培地(日本製薬調製)で希釈した細胞浮遊液に羊赤血球とモルモット補体を加えて混合し、これをカニンガム チャンバーに入れて両端をパラフィンで封じたのち、37℃のインキュベーター内に90分間静置し、チャンバー内にみられる溶

(iii) 化合物B：5, 7-ジヒドロキシ-4'-メトキシイソフラボン-2-カルボン酸(一般式中、 $R^1$ がメトキシ基で $R^2$ がカルボキシ基の化合物)

(iv) 化合物C：5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン-2-カルボン酸(一般式中、 $R^1$ が水酸基で $R^2$ がカルボキシ基の化合物)

(v) 化合物D：5, 7, 4'-トリヒドロキシイソフラボン-2-カルボン酸エチルエステル(一般式中、 $R^1$ が水酸基で $R^2$ がエトキシカルボニル基の化合物)

#### ② 毒性

ddY系マウスを用い、化合物Aは500mg/kgを腹腔内に単回投与し、化合物B, Cは夫々1日25mg/kgを4日間腹腔内に注射し、化合物Dは1日25mg/kgを18日間皮下に注射したが、死亡例はなかった。

以上の測定結果より、化合物(I)は、すぐれた免疫抑制作用を有しており、しかも毒性も低いので、ヒトの免疫疾患、たとえば慢性関節リウマチ、全身性エリセマトーデス、慢性活動性肝炎、骨粗鬆症等の自己免疫疾患の治療および再発予防のための薬剤として有用である。

本発明の免疫抑制剤の臨床投与量は活性成分として、通常成人で1日当り200~1,000mgであり、これを1~4回に分けて投与する。投与量は患者の状態や年齢等、個々の場合に依りて適宜調節される。本発明の免疫抑制剤は単独で治療に供されるほか、他の免疫調節剤又は免疫抑制剤と併用される。他の併用剤としては、たとえばクレスチン、BCG、ビシパニール、レンチナン、ベスタチン、レバミゾール、金製剤、D-ペニシラミン、インターフェロン、インターロイキン、サイモポエチン、 $\gamma$ -グロブリンなどの免疫調節剤、アザチオプリン(イムラン)、シクロヘキシミド(エ

ンドキサン)、メトトレキセート、サイクロスポリン、ステロイド等の免疫抑制剤が挙げられる。

これらの薬剤と併用する場合の投与量は本発明の薬剤1に対し、併用薬剤0.001~10程度が適当である。

本発明の薬剤の投与は、経口剤(錠剤、カプセル剤、液剤)あるいは非経口剤(直腸投与製剤、注射剤、ベレット)の製剤形態で行なわれる。これ等の製剤は、任意慣用の製剤用担体あるいは賦形剤を通常の方法によって配合された組成物として調製される。この際使用される担体あるいは賦形剤は、一般的に用いられるもので良く、たとえば、錠剤の場合、水、ブドウ糖、乳糖、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、でん粉ペースト、マグネシウムトリシリケート、タルク、トウモロコシでん粉、グラチン、コロイドシリカ、馬鈴薯でん粉、尿素等が利用できる。また液剤は、水性または油性の懸濁液、溶液、シロッ

プ、エリキシル剤であってもよく、これらは通常の方法で調製される。直腸<sup>投与</sup>のためには、坐剤用組成分として提供され、基剤としては、通常用いられるもの、たとえばポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、ウイテグゾル<sup>®</sup>(ダイナミットノーベル社製)等を使用できる。

特許出願人

山之内製薬株式会社  
小河原 宏